

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-57468

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 15/58			A 6 1 L 15/06	
A 6 1 K 9/70	3 0 3		A 6 1 K 9/70	3 0 3
	3 4 1			3 4 1
C 0 9 J 133/06	J D C		C 0 9 J 133/06	J D C

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-221283

(22) 出願日 平成8年(1996) 8月22日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 宇田川 弘子

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 医療用粘着性組成物

(57) 【要約】

【課題】 薬物の放出に悪影響を与えず、しかも貼付中に十分な粘着性を発現し、皮膚のかぶれや剥離時の痛みの少ない医療用粘着性組成物を提供する。

【解決手段】 アクリル系共重合体と炭素数12~20の脂肪族アルコールとからなり、該アクリル系共重合体は、2-エチルヘキシルメタクリレートとそれを除くアルキル基の炭素数6~16の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとを構成成分とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アクリル系共重合体80～99.5重量%と炭素数12～20の脂肪族アルコール0.5～20重量%とからなる医療用粘着性組成物であって、該アクリル系共重合体は、2-エチルヘキシルメタクリレートとそれを除くアルキル基の炭素数6～16の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとを構成成分とし、アクリル系共重合体を構成する単量体成分中に、2-エチルヘキシルメタクリレートを40～90重量%含有することを特徴とする医療用粘着性組成物。

【請求項2】 薬物を含有することを特徴とする請求項1記載の医療用粘着性組成物。

【請求項3】 高級アルコールがセチルアルコールであることを特徴とする請求項1又は2記載の医療用粘着性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚に対して低刺激性であって、粘着性の良好な医療用粘着性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物を皮膚から体内に吸収させる方法は、①薬物血中濃度の急激な立ち上がりを抑える、②肝臓での代謝を回避できる、③副作用が著しい場合に途中で投与を中止できる、などの点で特徴がある。特に、このような目的に使用される貼付剤は、軟膏に比べて持続性に優れるため、様々な薬物について貼付剤化が試みられている。しかし、貼付剤を使用する場合、大きな問題となっているのが皮膚刺激である。皮膚刺激には、感作性のものと、接触による一次刺激性とがあり、感作を起こさない材料を用いても、貼付剤を剥がした後に赤みが残ったり、色素沈着を生じることがあった。

【0003】これに対して、今までに種々の方法で皮膚刺激を低減化するための検討が行われている。例えば、特開平6-256183号公報には、ポリオキシアルキレングリコール及びそのブロック共重合体を粘着剤中に溶融混合し、透湿性を有する不織布等の支持体に塗布することで製剤全体の透湿性を向上させ、刺激を低減化する方法が開示されている。

【0004】しかしながら、この方法において、添加物が吸水性をもつだけでは貼付剤に配合した状態で、十分な吸水性を付与することは難しい。即ち、皮膚からの水分排泄速度は状況によって変化し、例えば、大量に発汗した場合には、速やかに対応するだけの透湿性をもたせることは難しく、その効果は余り期待できない。

【0005】また、例えば、特開平7-206710号公報には、粘着剤中の吸湿性物質が剥離時に皮膚面に残存するような組成とすることにより、剥離力を低減する方法が提案されている。しかし、この方法では、確かに剥離時の皮膚損傷を低減できるが、貼付中に吸湿性物質

によって保持された水分によって皮膚表面にむれが発生することがあり、皮膚刺激を低減化する効果は十分ではなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記問題点を解決するものであって、その目的は、薬物の放出に悪影響を与えず、しかも貼付中に十分な粘着性を発現し、皮膚のかぶれや剥離時の痛みが少ない医療用粘着性組成物を提供することにある。

10 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の医療用粘着性組成物は、アクリル系共重合体80～99.5重量%と炭素数12～20の脂肪族アルコール0.5～20重量%とからなり、該アクリル系共重合体は、2-エチルヘキシルメタクリレートとそれを除くアルキル基の炭素数6～16の(メタ)アクリル酸アルキルエステルとを構成成分とし、前記アクリル系共重合体を構成する単量体成分中に、2-エチルヘキシルメタクリレートを40～90重量%含有することを特徴とするものである。

20 【0008】本発明の医療用粘着性組成物は、アクリル系共重合体と脂肪族アルコールとからなり、該アクリル系共重合体は、2-エチルヘキシルメタクリレートとそれを除く(メタ)アクリル酸アルキルエステルとを構成成分とする。

【0009】本発明で用いられる(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、アルキル基の炭素数6～16のものが用いられる。アルキル基の炭素数が6未満では、得られるアクリル系共重合体の凝集力が小さくなり過ぎるため、皮膚へ長時間貼付した際に糊残りの原因となる。また、アルキル基の炭素数が16を超えると、後述する脂肪族アルコールの溶解性が低下し、十分な粘着性能が発揮されなくなる。

【0010】このような(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、2-エチルヘキシルアクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレート、ステアシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。

【0011】本発明で用いられるアクリル系共重合体を構成する成分中、2-エチルヘキシルメタクリレートの割合は、40～90重量%に制限され、好ましくは60～80重量%である。2-エチルヘキシルメタクリレートの使用量を上記範囲とすることにより、脂肪族アルコールを配合した時に良好な貼付性を発現する。

【0012】上記アクリル系共重合体には、多官能性単量体が添加されてもよい。上記多官能性単量体は、内部凝集力を向上させ、糊残りのない貼付剤を得るために、薬物の放出性や皮膚低刺激性に悪影響を及ぼさない範囲で添加される。このような多官能性単量体としては、
50 (メタ)アクリル酸と反応させて得られる、ヘキサメチ

レングルコール等のポリメチレングリコール；ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコール；グリセリン、ペンタエリスリトール等の、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メタ）アクリレート、テトラ（メタ）アクリレートなどが好適に用いられる。

【0013】上記多官能性単量体の使用量は、少なくなると効果が得られず、多くなると粘着剤がゲル化を起し易くなるので、上記アクリル系共重合体中、0.005～0.5重量%が好ましい。

【0014】上記アクリル系共重合体は、通常の公知の方法で重合され、例えば、重合開始剤の存在下で、上記単量体を配合して、溶液重合を行うことによって調製される。ただし、重合条件は主として単量体の種類により、適宜選択される。

【0015】本発明で用いられる脂肪族アルコールは、炭素数12～20のものに制限される。炭素数が12未満では、揮発性が高くなり、上記アクリル系共重合体との相溶性が低くなる。また、炭素数が20を超えると、疎水性が高くなり過ぎて十分な効果が得られなくなる。

【0016】このような脂肪族アルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、オイレルアルコールなどが挙げられ、これらは単独で使用されてもよく、二種以上が併用されてもよい。特にこれらの中で、セチルアルコールが好ましい。

【0017】本発明の医療用粘着性組成物において、上記脂肪族アルコールの含有量は、0.5～20重量%に制限され、好ましくは1～7重量%である。脂肪族アルコールの含有量が0.5重量%未満では、十分な効果が得られず、多くなると粘着物性が低下し、貼付時に糊残りや剥がれが起り易くなる。

【0018】上記医療用粘着性組成物には、必要に応じて、可塑化剤、吸収促進剤、安定化剤、充填剤等が配合されてもよい。

【0019】上記可塑化剤は、上記粘着性組成物の貼付性を調節すると同時に、後述の薬物の粘着性組成物における拡散速度を高め、皮膚への薬物吸収量を向上させる。上記可塑化剤としては、流動パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸イソプロピル、モノラウリン酸グリセリン、セバシン酸ジエチル等の脂肪酸と1価又は多価アルコールとのエステル；その他ラノリン、オリーブ油等の天然物由来の油脂などが挙げられる。

【0020】上記可塑化剤の配合量は、少なくなると効果が発現せず、多くなると貼付性が悪くなるので、上記粘着性組成物中1～15重量%が好ましい。

【0021】上記吸収促進剤は、皮膚に作用して薬物の皮膚透過性を高めるために使用され、皮膚の構造をルーズにするもの；皮膚の水和を高めるもの；薬物を良好に溶解して皮膚内に運ぶキャリアとなるもの等に分類さ

れる。吸収促進剤としては、例えば、ポリソルベート、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等が挙げられ、これらは貼付性や皮膚刺激性を悪化させない範囲で使用される。

【0022】上記安定化剤は、薬物や他の成分の酸化・分解を抑え、製剤の経時変化を防ぐために用いられ、例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸等の酸化防止剤；その他シクロデキストリン、エチレンジアミン四酢酸等が挙げられる。

【0023】上記充填剤は、粘着剤層、リザーバー層等に貼付性の調節及び薬剤の均一分散・保持のために用いられ、例えば、炭酸カルシウム、酸化チタン、乳糖、結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

【0024】上記粘着性組成物には、薬物が配合されてもよい。薬物の配合には、種々の方法が採用可能であり、例えば、粘着剤層に溶解させてもよいし、一部分散した状態で配合されてもよい。また、マイクロカプセル等に封入された状態で配合されてもよいし、粘着剤層とは別に薬物のリザーバー層が設けられてもよい。薬物を粘着剤層に溶解または分散させる場合は、粘着剤層の貼付性を損なわない範囲で配合され、その配合量は粘着剤層中0.1～30重量%好ましい。

【0025】上記薬物としては、皮膚に適用して体内に吸収されるものであれば、特に限定されず、例えば、ニフェジピン、クロジニン等の降圧剤；ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の血管拡張剤；エストラジオール、プロゲステロン等のステロイドホルモン剤；リドカイン等の麻酔剤；インドメタシン、ケトプロフェン等の消炎鎮痛剤；プレドニゾロン、デキサメタゾン等のステロイド系炎症剤；ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤などが挙げられる。

【0026】本発明の医療用粘着性組成物を用いて貼付剤を製造するには、粘着テープ製造の常法に従い調製することができ、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等を用いることができるが、中でも溶剤塗工法が好ましい。上記溶剤塗工法では、上記粘着性組成物に、必要に応じて、薬物及びその他の添加剤を配合し、支持体片面に塗布し、溶剤を乾燥により除去することにより、支持体上に所定の厚さの粘着剤層が形成された貼付剤を得ることができる。また、上記粘着性組成物（必要に応じて、薬物及びその他の添加剤を含む）を剥離紙上に一旦塗工し乾燥させて粘着剤層を形成した後、粘着剤層を支持体に転写し積層してもよい。

【0027】上記剥離紙としては、特に限定されず、例えば、ポリエチレンテレフタレーートのフィルムのシリコン処理したもの等が用いられる。

【0028】上記支持体としては、皮膚表面の動きに追従できる柔軟性と、薬物及びその他の添加剤の損失を防

10

20

30

40

50

ぐバリアー性を有するものが好適に用いられる。このような支持体としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン・(メタ)アクリル酸メチル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ナイロン、ポリエステル等を素材とする、単層フィルム、多孔質フィルム、不織布又はこれらの積層体、アルミ蒸着フィルムのいずれの形態で使用されてもよい。

【0029】

【作用】本発明で用いられるアクリル系共重合体は、エステル以外の極性基をもたないため、安定性が高く、皮膚に対して化学的な刺激性が高い化合物を含まない。また、上記アクリル系共重合体に高級アルコールが加えられることによって、皮膚に対する刺激をより低減させることができ、粘着剤層を軟化させ、親水性と疎水性の両方の性質を備えた粘着性組成物が得られる。さらに、脂肪族アルコール自身、皮膚に対して高い保湿効果を有する。

【0030】本発明の医療用粘着性組成物が、皮膚に対する刺激を低減させる理由は明らかではないが、次のように考えられる。

①粘着性組成物の物性が、貼付中に皮膚に対して刺激を与え難い。

②アクリル系共重合体と脂肪族アルコールの疎水性・親水性のバランスとによってが皮膚から水分や排泄物を良好に吸収する。

③剥がす時に角質が剥離したり、毛がむしり取られて皮膚を引張るという機械的刺激を受けることが少なく、さらに皮膚表面での角質剥離が生じて、皮膚の深部への損傷が小さい。

【0031】

【発明の実施の形態】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0032】〔アクリル系共重合体(A)の調製〕ドデシルメタクリレート2286g、2-エチルヘキシルメタクリレート14256g、2-エチルヘキシルアクリレート1656g、ヘキサジオールジメタクリレート2.3g及び酢酸エチル8500gを40リットル重合器に入れ、80℃に加熱した。次いで、この混合液に、ラウロイルパーオキサイド16gをシクロヘキサン1500gに溶解した溶液を分割しながら添加し、6時間かけて重合反応を行うことにより、重量平均分子量 1.05×10^5 、固形分58重量%のアクリル系共重合体(A)溶液を得た。

【0033】〔アクリル系共重合体(B)の調製〕ブチルアクリレート70g、2-エチルヘキシルアクリレート130g、ヘキサジオールジメタクリレート0.025g及び酢酸エチル136gを重合器に入れ、60℃に加熱した。次いで、この混合液に、ラウロイルパーオ

キサイド0.6gをシクロヘキサン10gに溶解した溶液を分割しながら添加し、10時間かけて重合反応を行うことにより、粘度350,000cps、固形分59重量%のアクリル系共重合体(B)溶液を得た。

【0034】〔ゴム系粘着剤(C)溶液の調製〕スチレン-イソプレン-スチレン/ブロック共重合体(SIS)〔シェル化学社製「カリフレックスTR1107」〕16重量部、ポリブテン(日本石油社製、平均分子量1350)5重量部、脂環族飽和炭化水素樹脂(荒川化学社製「アルコンP90」)36.5重量部、流動パラフィン42.5重量部及びブチルヒドロキシトルエン0.6重量部を混合槽内に入れ、窒素置換雰囲気下、150℃に加熱して溶解混合し、ゴム系粘着剤(C)を調製した。

【0035】(実施例1~5、比較例1~9)表1に示した配合量の、アクリル系共重合体(A)、(B)又はゴム系粘着剤(C)、薬物としてインドメタシン、ニトログリセリン又はエストラジオール、脂肪族アルコールとしてセチルアルコール(局方品)、可塑化剤としてミリスチン酸イソプロピル、充填剤として無水珪酸、および、希釈剤として酢酸エチルを混合槽に入れ、ディゾルバーで均一に混合して、不揮発分30重量%の医療用粘着性組成物を得た。この粘着性組成物を、ナイフコーターで厚さ38μmのポリエチレンテレフタレートフィルム(支持体)上に塗工、乾燥して、粘着剤層を形成した後、この粘着剤層を厚さ31μmのポリエステル/エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルムのエチレン・酢酸ビニル共重合体側に貼り合わせ、貼付剤を得た。

【0036】上記実施例及び比較例で得られた貼付剤について、下記の性能評価を行い、その結果を表2及び3に示した。

(1) 薬物放出性試験

ヘアレスマウス(雄、7週齢)の皮膚透過性試験により行った。ヘアレスマウスの背部摘出皮膚をフランチの拡散セルに固定し、皮膚の上側に3.14cm²(直径2cmの円形)に打ち抜いた貼付剤を試験片として貼り付けた。貼付後24時間まで皮膚下側に設けられたリセプター液を経時的にサンプリングし、液中の薬物量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。拡散セルは37℃の一定温度に設定し、リセプター液にはpH7.2に調整した生理食塩水を用いた。尚、薬物放出性は、比較例4及び6の貼付剤で測定された24時間後の薬物透過量(インドメタシン=26.2μg/cm²、ニトログリセリン=1305μg/cm²)を100とする相対値で示した。また、表3には、実施例2及び3、比較例4~7について、貼付後2、6、20及び24時間における薬物透過量(μg/cm²)を示した。

【0037】(2) 刺激性試験

貼付剤を3.14cm²(直径2cmの円形)の大きさに切断し、試験片とした。この試験片をモルモット

10

20

30

40

50

(雄、5週齢)の腹部に24時間貼付し、剥離30分後の貼付部皮膚の紅斑生成状態を目視で観察し、紅斑の生成状態をDraiz法(1959年FDA、1973年Federal Register)により評価した。試験は、試料数n=6(1試験片につき1匹)で行い、下記の判定基準に従って評点をつけ、評点の平均値を皮膚刺激指数とした。

紅斑全くなし 0点

非常に軽度の紅斑 1点

(やっと認められる程度の紅斑)

明らかな紅斑 2点

* 中程度ないし強い紅斑 3点

深赤色の強い紅斑に軽い痂皮形成 . . . 4点

【0038】(3) 貼付性試験

(2)と同様な試験片をモルモット(雄、5週齢)の腹部に24時間貼付した後剥離して糊残りの有無を目視観察した。表中には、試料数(分母)n=6のうち糊残りのあった個数(分子)を示した。尚、この試験で、浮腫や痂皮の形成は認められなかった。

【0039】

【表1】

		粘着剤組成物(重量%)			
		共重合体又は粘着剤(種類)	セチルアルコール	薬物(種類)	添加物(種類)
実施例	1	95 (A)	5	—	—
	2	92 (A)	5	3 (IMT)	—
	3	80 (A)	2	18 (GTN)	—
	4	83 (A)	2	5 (E2)	10 (IPM)
	5	90 (A)	1	—	9 (珪酸)
比較例	1	100 (A)	—	—	—
	2	90 (A)	—	—	10 (IPM)
	3	95 (B)	5	—	—
	4	97 (A)	—	3 (IMT)	—
	5	91.9 (C)	5	3 (IMT)	0.1 (BHT)
	6	82 (A)	—	18 (GTN)	—
	7	80 (B)	2	18 (GTN)	—
	8	85 (A)	—	5 (E2)	10 (IPM)
	9	83 (B)	2	5 (E2)	10 (IPM)

IMT:インドメタシン、GTN:ニトログリセリン
E2:エストラジオール、IPM:ミリスチン酸イソプロピル
BHT:ブチルヒドロキシトルエン

【0040】

【表2】

(6)

特開平10-57468

9

10

		薬物放出性	貼付性試験 (糊残り数)	皮膚刺激指数 (点)
実 施 例	1	—	0/6	1.17
	2	137	0/6	1.33
	3	128	0/6	1.17
	4	141	1/6	1.33
	5	—	0/6	1.00
比 較 例	1	—	0/6	2.33
	2	—	0/6	2.67
	3	—	0/6	2.00
	4	100	0/6	2.17
	5	118	0/6	2.33
	6	100	0/6	2.33
	7	72	3/6	2.00
	8	100	1/6	2.50
	9	93	4/6	2.17

*【0041】
【表3】

10

20

*

		薬物放出性の経時変化 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
		2時間後	6時間後	20時間後	24時間後
I M T	実施例2	2.9	8.8	29.4	34.8
	比較例4	2.1	6.5	21.9	26.2
	比較例5	2.9	8.9	29.6	35.3
G T N	実施例3	125	424	1387	1670
	比較例6	104	319	1075	1305
	比較例7	76	233	776	940

IMT: インドメタシン、GTN: ニトログリセリン

【0042】

【発明の効果】本発明の粘着性組成物は、上述の通りであり、貼付中に十分な粘着性を発現し、皮膚刺激が少な

く、かつ薬物放出性が優れるので、貼付剤の粘着剤として好適に用いられる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.